

# Całkowita odpowiedź molekularna na leczenie nilotynibem w leczeniu trzeciego rzutu u chorego na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej nietolerującego imatynibu i dazatynibu

Complete molecular response achieved on the third-line nilotinib therapy in a patient with chronic myelogenous leukemia in chronic phase intolerant to imatinib and dasatinib

Tomasz Sacha

Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

## Streszczenie

Toksyczność niehematologiczna imatynibu (IM) i dazatynibu może wynikać z mocniejszego hamowania innych niż *bcr/abl1* kinaz tyrozynowych i blokowania dodatkowych dróg sygnałowych, zależnych w przypadku dazatynibu od kinaz z rodziny SRC. Opisano przypadek chorego na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej, u którego odstawiono IM z powodu nasilonych zmian skórnych oraz dazatynib stosowany w leczeniu drugiego rzutu z powodu nawracających wysięków osierdziowych. Zarówno podczas leczenia IM, jak i dazatynibem były spełnione kryteria European LeukemiaNet dla optymalnej odpowiedzi na leczenie. Po wdrożeniu nilotynibu nie pojawiły się objawy krzyżowej toksyczności IM; nie doszło także do nawrotu wysięku osierdziowego. Po 9 miesiącach leczenia ilość transkryptu *bcr/abl1* zmniejszyła się o 1 logarytm i pacjent osiągnął poziom równoznaczny z całkowitą odpowiedzią molekularną, w której pozostaje (okres obserwacji 21 miesięcy).

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, toksyczność niehematologiczna, wysięki osierdziowe, imatynib, dazatynib, nilotynib w leczeniu trzeciego rzutu

*Hematologia 2013; 4, supl. B: 4–6*

## Abstract

Non-hematological toxicity of imatinib (IM) and dasatinib could result from more potent inhibition of other than *bcr/abl1* tyrosine kinases and inhibition of additional pathways related to SRC kinase family. The case of a patient with chronic myelogenous leukemia in chronic phase who permanently discontinued IM due to extensive skin lesions, and dasatinib administered as a second-line treatment due to recurrent pericardiac effusions is described. Under IM as well as under dasatinib therapy an optimal response according to European LeukemiaNet criteria was achieved. After introduction of nilotinib neither signs of IM cross-intolerance nor reoccurrence of pericardiac effusion were noted. After 9 months of therapy with nilotinib the number of *bcr/abl1* transcripts was reduced by 1 logarithm and reached the level recognized previously as a complete molecular response which is durable (follow-up 21 months).

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, non-hematological toxicity, pericardiac effusions, imatinib, dasatinib, nilotinib in third-line treatment

*Hematologia 2013; 4, supl. B: 4–6*

**Adres do korespondencji:** Tomasz Sacha, Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

## Wprowadzenie

Istotnym ograniczeniem możliwości osiągnięcia dobrego wyniku leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) jest występowanie działań niepożądanych, które zmuszają do czasowego odstawiania stosowanych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*), zmniejszania ich dawek lub całkowitego zaprzestania leczenia. U pacjentów nieuzyskujących optymalnego efektu terapii według kryteriów Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) rokowanie jest gorsze (dotyczy to zarówno chorych opornych, jak i pacjentów odpowiadających suboptymalnie) [1], dlatego należy dążyć do jak najszybszego wyboru optymalnego leku lub jego dawki charakteryzującej się dobrą tolerancją, pozwalającą na kontynuację skutecznego leczenia.

W pracy przedstawiono przypadek chorego na CML w fazie przewlekłej, u którego konieczne było czasowe, a następnie całkowite odstawienie imatynibu (IM) i dazatynibu z powodu występujących działań niepożądanych. Zastosowany w leczeniu trzeciego rzutu nilotynib nie wywołał żadnych z pojawiających się wcześniej działań niepożądanych, terapia była dobrze tolerowana i doprowadziła do uzyskania trwałej, głębokiej odpowiedzi molekularnej równoznacznej ze zdefiniowaną uprzednio jako całkowita odpowiedź molekularna (CMoR, *complete molecular response*).

## Opis przypadku

Mężczyznę w wieku 55 lat chorego na CML w fazie przewlekłej, z chromosomem Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) i genem *bcr/abl1*, rozpoznaną w lipcu 2006 roku ze wskaźnikami rokowniczymi Sokala i Hasforda wskazującymi na przynależność do grupy niskiego ryzyka zakwalifikowano do badania klinicznego, w którym porównywano skuteczność IM w dawce 400 mg/dobę oraz 800 mg/dobę. Chorego losowo przydzielono do grupy otrzymujących dawkę 800 mg/dobę. W 2. tygodniu leczenia pojawiła się plamista, swędząca wysypka drobnoguzkowa na skórze tułowia i górnych kończyn, która nie ustępowała mimo stosowania typowego leczenia antyalergicznego. Lek czasowo odstawiono, z powodu 2-krotnego nawrotu wysypki dawkę zmniejszono do 600 mg/dobę, następnie do 400 mg/dobę, potem zaś — ze względu na ponowny nawrót tego działania niepożądanego — zdecydowano o jego odstawieniu i zastosowaniu dazatynibu w dawce 100 mg/dobę jako leczenia drugiego rzutu. W trakcie leczenia IM uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną

(CHR, *complete hematologic response*) i częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*) (15% komórek z chromosomem Ph w badaniu kariotypu), co spełniało kryteria ELN dla odpowiedzi optymalnej. Dazatynib był dobrze tolerowany; chory osiągnął całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*) i większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), jednak po 25 miesiącach leczenia doszło do wysięku osierdziowego wymagającego czasowego odstawienia leku i odbarczenia. Po ponownym wdrożeniu dazatynibu, po 5 dniach jego stosowania, ponownie doszło do wysięku osierdziowego wymagającego odbarczenia. Po ustąpieniu wysięku zdecydowano o wdrożeniu leczenia nilotynibem. Lek był dobrze tolerowany; nie pojawiły się objawy nietolerancji krzyżowej z IM ani nie doszło do ponownego pojawienia się wysięku w osierdziu. Ilość transkryptu BCR/ABL1 po 9 miesiącach leczenia zmniejszyła się o 1 logarytm, osiągając wartość 0,001% (MR<sup>4,5</sup>, *molecular response*<sup>4,5</sup>), co obecnie odpowiada poprzedniej definicji CMoR. Odpowiedź na tym poziomie utrzymuje się przez 21 miesięcy.

## Dyskusja

U pacjentów uzyskujących odpowiedź suboptymalną rokowanie jest gorsze niż u chorych odpowiadających optymalnie na leczenie TKI. Wyraża się to krótszym przeżyciem całkowitym, mniejszymi szansami na osiągnięcie CCyR oraz wyższym ryzykiem jej utraty [1]. Szansa na uzyskanie odpowiedzi optymalnej maleje wraz z wydłużaniem się okresów bez leczenia pojawiających się wskutek konieczności odstawienia TKI z powodu występujących działań niepożądanych. Jak dowodzą wyniki badań nad stopniem stosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków (*compliance*), opuszczenie nawet kilku dawek IM i zmniejszenie *compliance* do mniej niż 90% istotnie ogranicza szansę na uzyskanie MMR [2]. Pacjenci osiągający MMR stanowią grupę o bardzo dobrym rokowaniu, charakteryzującą się wieloletnimi przeżyciami wolnymi od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) [3, 4]. Częste zaprzestawanie leczenia spowodowane występowaniem neutropenii były powodem zmniejszenia skuteczności leczenia drugiego rzutu za pomocą TKI. W analizie wielowariantowej wykazano, że między innymi neutropenia była czynnikiem predykcyjnym gorszych wyników terapii [5]. U chorego z toksycznością niehematologiczną IM konieczne było zmniejszenie dawki tego leku do połowy zakładanej w badaniu

klinicznym, a następnie do jego odstawienia. Mimo to okres odstawienia leku nie był na tyle długi, by uniemożliwić uzyskanie optymalnej odpowiedzi na leczenie. Terapia dasatynibem po około 2-letnim okresie leczenia była powikłana wystąpieniem wysięku osierdziowego. Etiologia tego powikłania jest podobna jak w przypadku wysięków opłucnowych i wiąże się z silnym blokowaniem kinazy receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu beta (PDGFR- $\beta$ , *platelet-derived growth factor receptor*  $\beta$ ), hamowaniem kinaz należących do rodziny SRC [6] oraz prawdopodobnym zaangażowaniem mechanizmów autoimmunologicznych związanych z immunomodulującym efektem działania dasatynibu [7, 8]. Zastosowanie nilotynibu doprowadziło do pogłębienia odpowiedzi molekularnej uzyskanej podczas leczenia dasatynibem (MMR) i osiągnięcia ilości transkryptu BCR/ABL1 odpowiadającej MR<sup>4,5</sup>, równoznacznej z uprzednio definiowaną CMoIR. W niedawno opublikowanym doniesieniu podkreśla się rolę uzyskania takiej odpowiedzi, gdyż jej osiągnięcie wiąże się z większymi odsetkami przeżyć wolnych od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) i PFS niż u pacjentów, którzy osiągnęli tylko CCyR z/lub bez MMR [9]. Pacjenci uzyskujący CMoIR stanowią grupę o najlepszym rokowaniu, a osiągnięcie MR<sup>4,5</sup> stanowi jedno z kluczowych kryteriów kwalifikujących chorych na CML do badań służących ocenie szansy na uzyskanie trwałych remisji wolnych od leczenia po odstawieniu TKI.

## Piśmiennictwo

1. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. i wsp. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437–4444.
2. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X. i wsp. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2381–2388.
3. Alvarado Y., Kantarjian H., Faderl S. i wsp. Significance of sub-optimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in long-term outcome for patients (Pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2007; 110: abstrakt 1932.
4. Baccarani M., Cortez J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.
5. Milojkovic D., Nicholson E., Apperley J.F. i wsp. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Hematologica* 2010; 96: 224–231.
6. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–3914.
7. Mustjoki S., Eklom M., Arstila T.P. i wsp. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1398–1405.
8. Porkka K., Khoury H.J., Paquette R.L. i wsp. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer* 2010; 116: 377–386.
9. Etienne G., Nicolini E., Dulucq S. i wsp. Achieving a complete molecular remission under imatinib therapy is associated with a better outcome in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients on imatinib frontline therapy. *Blood* 2012; 120: abstrakt 3754.